

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-263641

(43)Date of publication of application : 20.09.1994

(51)Int.Cl.

A61K 31/555
 A01N 1/00
 A61K 9/107
 A61K 31/685
 B01D 53/14
 // C07D487/22

(21)Application number : 04-137563

(71)Applicant : RES INST FOR PROD DEV
 NIPPON OIL & FATS CO LTD

(22)Date of filing : 01.05.1992

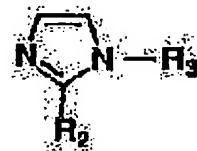
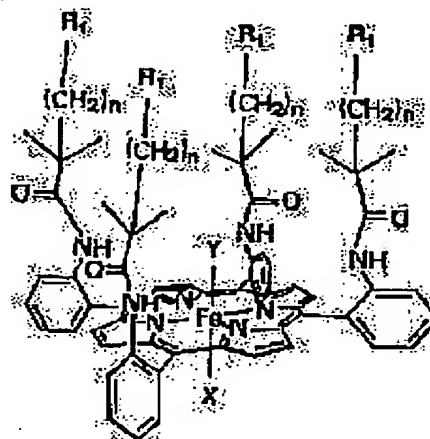
(72)Inventor : TSUCHIDA HIDETOSHI
 NISHIDE HIROYUKI
 KOMATSU TERUYUKI
 MATSUBUCHI ERIKO

(54) AQUEOUS EMULSION SUITABLE FOR OXYGEN TRANSPORTATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an aqueous emulsion suitable for oxygen transportation, containing spherules of oil drop prepared by coating fats and oils with amphiphatic iron (II) porphyrin complex.

CONSTITUTION: An aqueous emulsion contains spherules of oil drop prepared by coating fats and oils with iron-5,10,15,20tetra-[$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -O-(substituted amido) phenyl] porphyrin complex of formula I [(n) is 1-18; R₁ is hydrophilic substituent group (e.g. phosphocholine or carboxyl); X and Y are imidazole ligand of formula II (R₂ is H or 1-3C alkyl; R₃ is alkyl or hydrophobic substituent group) with the proviso that X and Y are the same ligand when R₂ is H and Y does not exist when R₂ is except H₁. In the aqueous emulsion, the iron porphyrin complex covering the oil layer of the spherules of oil drop stably exhibits reversible oxygen desorption function caused by difference in partial pressure of oxygen and the spherules of oil drop function as an oxygen transportation system under a physiological condition. Its oxygen bonding and dissociation are rapid and the spherules of oil drop can efficiently transport oxygen even in a blood flow of organism and is useful an artificial oxygen transporter.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 25.02.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3373551

[Date of registration] 22.11.2002

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-263641

(43)公開日 平成6年(1994)9月20日

(51)Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/555	7431-4 C		
A 0 1 N	1/00	9159-4 H		
A 6 1 K	9/107	K 7329-4 C		
		C 7329-4 C		
	31/685	A B Z 8314-4 C		
審査請求	未請求	請求項の数5	F D	(全6頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-137563

(22)出願日 平成4年(1992)5月1日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成4年3月23日、社團法人日本化学会発行の「日本化学会第63春季年会講演予稿集I」に発表

(71)出願人 000002336

財団法人生産開発科学研究所
京都府京都市左京区下鴨森本町15番地

(71)出願人 000004341

日本油脂株式会社
東京都千代田区有楽町1丁目10番1号

(72)発明者 土田 英俊

東京都練馬区関町南2-10-10

(72)発明者 西出 宏之

東京都中野区鷺宮2-16-6

(72)発明者 小松 晃之

東京都立川市曙町1-33-9

(74)代理人 弁理士 水野 喜夫

最終頁に続く

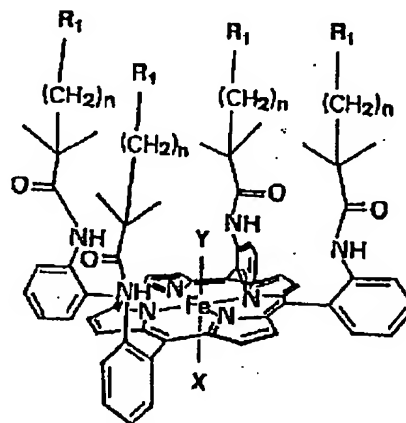
(54)【発明の名称】酸素輸送に適した水性エマルジョン

(57)【要約】

【目的】 両親媒性鉄(II)ポルフィリン錯体で油脂を乳化して鉄(II)ポルフィリン被覆油滴小球を含有する水性分散液を調製し、生理条件下で酸素を可逆的に運搬できる優れた酸素運搬系を提供する。

【構成】 下記一般式(1) (ただし、R₁は親水性置換基、nは1~18の整数、XおよびYはイミダゾール配位子を示す。)で表わされる鉄-5, 10, 15, 20-テトラ[α, α, α, α-ο-(置換アミド)フェニル]ポルフィリン錯体で油脂を被覆した油滴小球を含有することを特徴とした酸素輸送に適した水性エマルジョン。

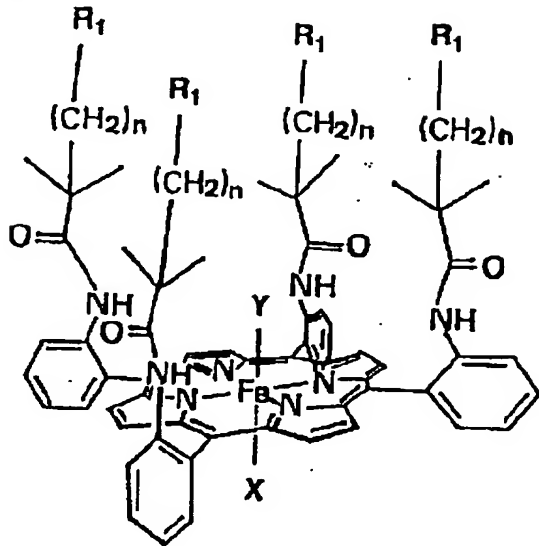
【化1】



【特許請求の範囲】

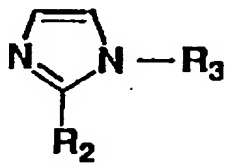
【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



【ここで、nは1～18の整数、R₁は親水性置換基、XおよびYは下記一般式 (II) で示されるイミダゾール配位子を示す。】 一般式 (II)

【化2】

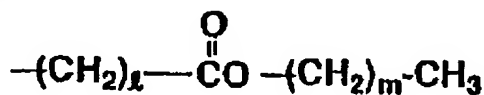


【ここで、R₂は水素またはC₁～C₃のアルキル基、R₃はアルキル基または疎水性置換基を示す。ただし、R₂が水素の場合はXおよびYは同じ配位子であり、R₂が水素以外の場合はYは存在しない。】で表わされる鉄-5, 10, 15, 20-テトラ [α, α, α, α-ο-ο (置換アミド) フェニル] ポルフィリン錯体で油脂を被覆した油滴小球を含有することを特徴とした酸素輸送に適した水性エマルジョン

【請求項2】 R₁が、ホスホコリン基、カルボキシル基、またはオリゴ (オキシエチル) 基から選ばれるものである請求項1に記載の水性エマルジョン。

【請求項3】 R₃が、C₄～C₂₀のアルキル基、トリチル基、置換トリチル基、または下記一般式 (III)

【化3】



(ここで、lは3～12の整数、mは0～12の整数) で示

されるカルボン酸アルキルエステル基から選ばれるものである請求項1に記載の水性エマルジョン。

【請求項4】 油脂が、トリグリセリドである請求項1に記載の水性エマルジョン。

【請求項5】 鉄-5, 10, 15, 20-テトラ [α, α, α, α-ο-ο (置換アミド) フェニル] ポルフィリン錯体で油脂を被覆した油滴小球が、超音波乳化法により調製されたものである請求項1に記載の水性エマルジョン。

10 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、鉄ポルフィリン錯体で油脂を乳化処理して調製した酸素輸送に好適な油滴小球 (micro-sphere マイクロフェア) を含有する水性分散液に関する。更に詳しくは、本発明は医療面において酸素輸送の特性に優れた鉄ポルフィリン錯体で油脂を被覆した油滴小球を含有する水性エマルジョンに関するものである。

【0002】

【従来の技術】ヘモグロビンやミオグロビンなどの中に存在する鉄 (II) ポルフィリン錯体は、酸素分子を可逆的に吸脱着する機能を有するものである。従来から、このような天然のポルフィリン鉄 (II) 錯体と類似の酸素吸脱着機能を合成の錯体で実現しようとする研究は数多く報告されており、その例としては、J.P.Collman, Acco

unts of Chemical Research, 10, 265(1977); F.Basolo, B.M Hoffman およびJ.A.Ibera, ibid, 8, 384(1975) などが挙げられる。

【0003】前記した合成の錯体、特に合成の金属ポルフィリン錯体などを使用し、生理条件 (生理塩水溶液 (pH 7.4)、室温ないし37℃) のもとでそれらの機能を発現させ、医療面の用途に利用しようとする場合、合成すべき錯体を水に溶解させるとともに微視的な疎水環境に包埋固定することが必要になる。別言すれば、特性の優れた合成錯体のキャリアが不可欠である。なお、これらの医療面の用途としては、例えば人工血液、臓器保存液または人工肺などの酸素供給液がある。

【0004】従来より水溶液中で微視的な疎水環境を簡便に調製する方法として、界面活性剤からなるミセル、及びリン脂質からなる二分子膜小胞体の利用が良く知られている。しかしながら、ミセルはその形態が動的であり、かつ二分子膜小胞体に比べて安定性に欠けるとともに、形成する疎水環境の疎水性が低いものである。このため、一般には形状が比較的安定で十分な疎水性領域を提供することができる二分子膜小胞体が、錯体のキャリアとして利用される場合が多い。しかしながら、この種のリン脂質小胞体の疎水領域に対して、高濃度の錯体を取込ませる方法は開発されていない。即ち、リン脂質小胞体の二分子層間に、錯体を配向性高く、かつ、高濃度に配置固定させ、生理条件下で安定に酸素を運搬でき

3

る酸素運搬系の開発が榮んに推進されているのが現状である。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、前記した従来技術の現状に鑑み、ポルフィリン環面上に末端親水性アルキル置換基を導入し、ポルフィリンに両親媒性構造を付与すれば、リン脂質二分子膜の疎水環境へそれを配向性高く包埋できるものと考え、先に種々の両親媒性鉄ポルフィリン錯体を合成、これらの鉄ポルフィリン錯体を脂質二分子膜中に包埋させることにより、水相系

での有効な酸素運搬系を提案した（特開昭 59-101490 号および特開昭 58-213777 号など）。
【0006】しかしながら、前記した本発明者らの先に提案した酸素運搬系（特開昭 59-101490号および特開昭 58-213777 号）は、鉄ポルフィリン錯体の溶解濃度が 10mmol/l にとどまるものであり、すなわち酸素運搬量が 20ml 酸素 / 100ml 媒体にとどまるものである。また、該酸素運搬系は大量のリン脂質を利用するため、工業的規模での製造法やあるいはその毒性について十分な検討がなされなければならないものである。

【0007】本発明者らは、前記した従来技術および先に提案した酸素運搬系を改善し、生理条件下で安定、かつより多量の酸素を運搬できる酸素運搬系の分子設計と機能発現について鋭意研究を重ねた。その結果、両親媒性の鉄ポルフィリン錯体を界面活性剤として油脂を乳化した場合、乳化して得られる O/W 型マイクロスフェア（即ち、これは鉄ポルフィリン錯体被覆マイクロスフェアである。）は、酸素吸着席である鉄ポルフィリンが油層側に位置するため（即ち、錯体部を微視的疎水環境に配置した構造のものとなる。）、生理条件下でも安定な酸素供給用の錯体を得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

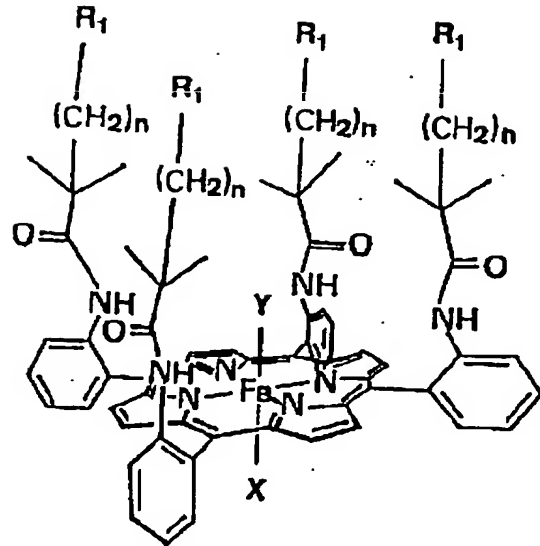
【0008】

【課題を解決するための手段】本発明を概説すれば、本発明は、下記一般式（I）で表わされる鉄-5, 10, 15, 20-テトラ [α, α, α, α-ο-（置換アミド）フェニル] ポルフィリン錯体で油脂を乳化処理して調製した油滴小球を含有することを特徴とした酸素輸送に適した水性エマルジョンに関するものである。一般式（I）

【0009】

【化4】

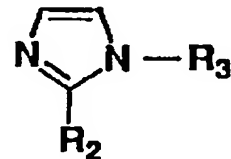
4



【ここで、n は 1~18 の整数、R₁ は親水性置換基、X および Y は下記一般式（II）で示されるイミダゾール配位子を示す。】一般式（II）

【0010】

【化5】

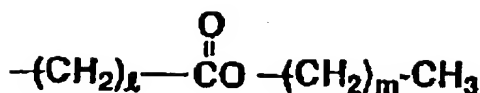


【ここで、R₂ は水素または C₁ ~ C₃ のアルキル基、R₃ はアルキル基または疎水性置換基を示す。ただし、R₂ が水素の場合は X および Y は同じ配位子であり、R₂ が水素以外の場合は Y は存在しない。】

【0011】以下、本発明の技術的構成を詳しく説明する。本発明において、前記一般式（I）で示される鉄-5, 10, 15, 20-テトラ [α, α, α, α-ο-（置換アミド）フェニル] ポルフィリン錯体（以下、単に鉄ポルフィリン錯体という場合がある。）の置換基の特性が極めて重要である。特に、油脂の乳化に際して使用される界面活性剤としての前記一般式（I）で示される鉄ポルフィリン錯体において、X および Y で示されるイミダゾール配位子の R₃ が疎水性置換基であることが重要である。本発明者らの研究によれば、鉄ポルフィリン錯体において配位イミダールが疎水性置換基を持たない場合、油脂を乳化処理して油脂の表面にそのような鉄ポルフィリン錯体を被覆しても安定な酸素錯体を得られず直ちに劣化してしまう。本発明において、R₃ としては C₄ ~ C₂₀ のアルキル基、トリチル基、置換トリチル基、または下記一般式（III）で示されるカルボン酸アルキルエステル基が好ましい。一般式（III）

【0012】

【化6】



〔ここで、 x は3~12の整数、 m は0~12の整数を示す。〕

【0013】本発明において、前記一般式(I)で示される鉄ポルフィリン錯体において、置換基 R_1 は鉄ポルフィリン錯体を水に溶解させるために重要な役割を演じ、親水性置換基であることが好ましい。本発明において、置換基 R_1 としては、ホスホコリン基、カルボキシル基、またはオリゴ(オキシエチレン)基などの親水性置換基が好ましい。

【0014】本発明において、前記一般式(I)で示される鉄ポルフィリン錯体において、 X 及び Y で示されるイミダゾール配位子の R_2 は、水素または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基が好ましい。

【0015】本発明において、前記一般式(I)で示される鉄ポルフィリン錯体で乳化処理される油脂としては、トリグリセリド(大豆油など)が例示されるが、このほかジグリセリド、脂溶性コレステロール誘導体、脂溶性ビタミンなどであってもよい。

【0016】次に、前記一般式(I)で示される鉄ポルフィリン錯体を用いて油脂を乳化処理し、該鉄ポルフィリン錯体で油脂表面を被覆した油滴小球(マイクロスフェア)を含有する水性エマルジョン(水性分散液)の一般的な調製法について説明する。

【0017】本発明における鉄ポルフィリン錯体で油脂を乳化処理し、鉄ポルフィリン錯体で油脂表面を被覆した構造の油滴小球(鉄ポルフィリン錯体被覆マイクロスフェア)を含有するエマルジョンを調製するには、次のようにすればよい。

【0018】まず両親媒性鉄ポルフィリン錯体(例えば、メソーテトラ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ - $o-o$ -(20-((2'-トリメチルアンモニオエトキシ)ホスホナトキシ)-2,2'-ジメチルエイコサンアミド)フェニル)ポルフィナト鉄(III))および過剰量の置換イミダゾール(イミダゾール/鉄ポルフィリン錯体モル比=1~100)を適当な溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール)に溶解し、ロータリーエバポレーターでナスフラスコ内に乾固させる。

【0019】次いで、油脂、例えば大豆油などのトリグリセリド(油脂/鉄ポルフィリン錯体モル比=0.1~100, 好ましくは1~10)、水系媒質、例えば、水、リン酸緩衝液(pH5~9)、生理食塩水、Krebs-Ringers液などを夫々加えた後、振とう、あるいはミキサーで攪拌する。

【0020】以上のように、O/W型鉄ポルフィリン錯

体被覆マイクロスフェアの水性エマルジョンが調製される。さらに、窒素雰囲気下、0~100℃において(好ましくは5~60℃)超音波処理または高圧ホモジナイザーを用いて乳化処理を行うことで、粒径の小さな該油滴小球を含有する水性エマルジョンが得られる。これらの粒径は室温または5℃で数ヶ月間保存後も変化はなく安定である。

【0021】本発明において、前記のようにして調製した水性分散液へ窒素雰囲気下で少過剰の還元剤(例えば、亜ニチオン酸ナトリウムまたはアスコルビン酸の水溶液)を添加すると、目的とする鉄(II)ポルフィリン(置換イミダゾール)錯体被覆油滴小球を含有する水性分散液が得られる。なお、前記の還元剤添加による還元のために、パラジウムカーボン/水素ガスによる還元も利用できる。例えば、鉄ポルフィリン錯体と置換イミダゾールを乾燥ジクロロメタンあるいはベンゼン/メタノール混合溶媒に溶解し、少量のパラジウムカーボンを添加後、これに水素を十分に吹き込み室温下で還元し、鉄(II)ポルフィリン錯体溶液を調製し、パラジウムカーボンを炉別して、得られた濾液を真空乾燥して調製したものを使用してもよい。

【0022】本発明における鉄ポルフィリン錯体被覆油滴小球の平均粒径は、前記調製法の条件により数 μm ~数十 nm の範囲で調節することができる。また、水性分散液中の鉄ポルフィリン錯体濃度は、数 μM ~数十 mM まで調製することができる。

【0023】本発明の鉄ポルフィリン錯体被覆マイクロスフェアの水性分散液の安定性は、次のことからいえる。即ち、大豆油をリン脂質(例えば、卵黄レシチン)で乳化したレシチン-マイクロスフェアの懸濁液が静脈注射用脂肪乳剤として汎用されているほか、脂溶性薬物の運搬体として臨床に広く応用されている。このようにしてレシチン-マイクロスフェアは静脈内へ大量供与しても毒性のない、数少ない物質の一つである。一方、本発明の鉄ポルフィリン錯体被覆マイクロスフェア(油滴小球)は、トリグリセリンなどの油脂を芯物質としていることから、同様に生体への適用性に優れているものである。なお、該油滴小球の表面は鉄ポルフィリン錯体の酸素吸着席で覆われているため、該錯体や油脂の処方、調製法を変えることにより、その粒径や錯体濃度(別言すれば酸素溶解量)を任意に調整することができるという優位性をもっている。

【0024】本発明に係わる前記水性分散液中において油滴小球は、その油層を被覆した鉄ポルフィリン錯体が酸素分圧差による可逆性酸素吸脱着機能を安定に発揮し、生理条件下での酸素運搬系として機能する。その酸素結合解離は迅速で、該油滴小球は生体内血流中でも酸素を効率よく運搬できるものであり人工酸素運搬体として使用することができる。

【0025】

【実施例】以下、本発明を実施例により更に詳しく説明する。なお、本発明は実施例のものに限定されないことはいうまでもないことである。

【0026】(i) 出発物質の調製

(イ) メソーテトラ ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha\text{-o-o}$ (20-((2'-トリメチルアンモニオエトキシ) ホスホナトキシ) -2,2-ジメチルエイコサンアミド) フェニル) ポルフィナト鉄 (III) を、特開昭 59-101490号に従って調製した。

(ロ) 1-ラウリルイミダゾールを次のように調製した。

イミダゾール (20g、0.29mol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液に窒素下水素化リチウム (2.1g、0.26mol) を添加し、12時間沸点還流する。そこへラウリルブロマイド (64.8g、0.26mol) を滴下し、さらに12時間加熱反応後、クロロホルム抽出、純水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで脱水処理後、溶媒を減圧除去し、黄色油状物を得た。これを減圧蒸留 (165°C/1 mmHg) で精製し無色透明な粘調液体である1-ラウリルイミダゾール (49.1g) を収率80%で得た。

EI-Mass: $[M-1]^+ = 235$ 。元素分析: Found(%): C 76.2(76.2), H 11.7(11.9), N 12.1(11.8) (但し、括弧内の値は $C_{16}H_{18}N_4$ に対する計算値)。 1H -核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS基準, δ (ppm)) 1.0-1.8(23H, m, alkyl chain); 4.0 (2H, t, Im- (CH_2) -), 6.9, 7.1, 7.5(3H, s, Im)。

【0027】(ii) 鉄 (II) ポルフィリン錯体被覆油滴小球を含有する水性エマルジョンの調製

前記ポルフィナト鉄 (III) (1 mmol) と1-ラウリルイミダゾール (2.5 mmol) のメタノール溶液を、ロータリーエバポレータでナスフラスコ内で乾固させた。次に、これにトリオクタノイルグリセリド (24 mmol), pH 7.4の1/30mMリン酸緩衝液を100 mlをそれぞれ加え、振とうしてから窒素雰囲気下で超音波処理 (60W, 40分) を行ない油滴小球を含有する水性分散液を調製した。走査型電子顕微鏡観察により、平均粒径は約 100nmの微小球の形態であることが確認された。また、これらの粒子は、室温または 5°Cで数ヶ月間保存しても変化がなく安定していた。

【0028】次に、前記分散液に窒素雰囲気下で少量のアルコールリン酸水溶液を添加し、鉄 (II) メソーテトラ ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha\text{-o-o}$ (20-((2'-トリメチルアンモニオエトキシ) ホスホナトキシ) -2,2-ジメチルエイコサンアミド) フェニル) ポルフィリン-ビス (1-ラウリルイミダゾール) 錯体被覆油滴小球を含有する水性分散液を調製した。そして、この懸濁液を十分に脱気し pH7.4の1/30mMリン酸緩衝液で 500倍に希釈し、測定セルに窒素下で密封した。このものの可視吸収スペクトルは λ_{max} 561, 533, 430nmであり、これはデオキシ型に相当するものである。

【0029】(iii) 酸素輸送特性の評価

前記のようにして調製した鉄 (II) ポルフィリン錯体被覆油滴小球を含有する水性エマルジョンに酸素ガスを吹き込むと、直ちにスペクトルが変化し、 λ_{max} 543, 428nmのスペクトルが得られる。これは明らかに酸素化錯体となっていることを示すものである。この酸素化錯体溶液に窒素ガスを吹き込むことにより、可視吸収スペクトルは酸素型スペクトルからデオキシ型スペクトルへ可逆的に変化し、酸素の吸脱着が可逆的に生起することを確認した。なお、酸素を吹き込み、次に窒素を吹き込む操作を繰り返し、酸素吸脱着を連続して行うことが出来ることも確認された。また、上記の酸素錯体の半寿命は25°Cにおいて12時間以上であった。

【0030】実施例2

実施例1においてメソーテトラ ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha\text{-o-o}$ (20-((2'-トリメチルアンモニオエトキシ) ホスホナトキシ) -2,2-ジメチルエイコサンアミド) フェニル) ポルフィナト鉄 (III) の代わりに、メソーテトラ ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha\text{-o-o}$ (12-ヒドロキシカルボニル-2,2-ジメチルドデカンアミド) フェニル) ポルフィナト鉄 (III) (特開昭 58-213777に従って調製した。) を、1-ラウリルイミダゾールの代わりに1-ラウリル-2-メチルイミダゾール (20mmol) を、トリオクタノイルグリセリドの代わりにトリテトラデカノイルグリセリドを用いた以外は全く同様な手法に従い、鉄 (II) メソーテトラ ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha\text{-o-o}$ (12-ヒドロキシカルボニル-2,2-ジメチルドデカンアミド) フェニル) ポルフィナト鉄- (1-ラウリル-2-メチルイミダゾール) 錯体被覆油滴小球を含有する水性分散液を得た。可視吸収スペクトルは λ_{max} 562, 535, 439nmで、デオキシ型に相当する。実施例1と同様に、酸素ガスを溶液に吹き込むことにより酸素化錯体に相当する可視吸収スペクトル (λ_{max} 544, 423nm) を得た。この酸素化錯体溶液に窒素ガスを吹き込むことにより、もとのデオキシ型スペクトルが得られ、酸素の可逆的吸脱着を確認した。また、上記の酸素錯体の半寿命は25°Cにおいて6時間以上であった。

【0031】実施例3

実施例1においてメソーテトラ ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha\text{-o-o}$ (20-((2'-トリメチルアンモニオエトキシ) ホスホナトキシ) -2,2-ジメチルエイコサンアミド) フェニル) ポルフィナト鉄 (III) の代わりに、メソーテトラ ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha\text{-o-o}$ (12- (オリゴ (オキシエチレン) アミノカルボニル) -2,2-ジメチルドデカンアミド) フェニル) ポルフィナト鉄 (III) (特開昭 60-58984に従って調製した。) を、1-ラウリルイミダゾールの代わりに1-トリチル-2-メチルイミダゾール (20mmol) を、トリオクタノイルグリセリドの代わりにトリヘキサノイルグリセリドを用いた以外は全く同様な手法に従い、鉄 (II) メソーテトラ ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha\text{-o-o}$ (12- (オリゴ (オキシエチレン) アミノカルボニル) -2,2-ジメチルドデカンアミド) フェニル) ポルフィナト鉄- (1-トリチル

ル-2-メチルイミダゾール) 錯体被覆油滴小球を含有する水性分散液を得た。可視吸収スペクトルは λ_{\max} 562, 535, 439nmで、デオキシ型に相当する。実施例1と同様に、酸素ガスを溶液に吹き込むことにより酸素化錯体に相当する可視吸収スペクトル(λ_{\max} 543, 424nm)を得た。この酸素化錯体溶液に窒素ガスを吹き込むことにより、もとのデオキシ型スペクトルが得られ、酸素の可逆的吸脱着を確認した。また、上記の酸素錯体の半寿命は25°Cにおいて6時間以上であった。

【0032】実施例4

実施例1においてメソーテトラ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ - $o-o$ -(20-((2'-トリメチルアンモニオエトキシ)ホスホナトキシ)-2,2-ジメチルエリコサンアミド)フェニル)ポルフィナト鉄(III)の代わりに、メソーテトラ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ - $o-o$ -(3-ヒドロキシカルボニル-2,2-ジメチルアセトアミド)フェニル)ポルフィナト鉄(III)(特開昭58-213777に従って調製した。)を、1-ラウリルイミダゾールの代わりに1-(12-ドデシルオキシカルボニルドデシル)イミダゾール(2.5mmol)を、トリオクタノイルグリセリドの代わりにトリデカノイルグリセリドを用いた以外は全く同様な手法に従い、鉄(II)メソーテトラ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ - $o-o$ -(3-ヒドロキシカルボニル-2,2-ジメチルアセトアミド)フェニル)ポルフィリン-(1-(12-ドデシルオキシカルボニルドデシル)イミダゾール)錯体被覆油滴小球を含有する水性分散液を得た。可視吸収スペクトルは λ_{\max} 561, 533, 428nmで、デオキシ型に相当する。実施例1と同様に、酸素ガスを溶液に吹き込むことにより酸素化錯体に相当する可視吸収スペクトル(λ_{\max} 544, 429nm)を得た。この酸素化錯体溶液に窒素ガスを吹き込むことにより、もとのデオキシ型スペクトルが得られ、酸素の可逆的吸脱着を確認した。また、上記の酸素錯体の半寿命は25°Cにおいて13時間以上であった。

【0033】実施例5

メソーテトラ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ - $o-o$ -(8-((2'-トリメチルアンモニオエトキシ)ホスホナトキシ)-2,2-ジメチルエリコサンアミド)フェニル)ポルフィナト鉄(II)(1mmol)、1-ブチルイミダゾール(2.5mmol)、トリオクタノイルグリセリド(24mmol)をベンゼン/メタノール=9/1(v/v)混合溶媒に溶解し、10%Pd-Cを少量加え、*40

*水素ガスを20分間吹き込んで還元し、触媒を炉別した後、溶媒を減圧乾固して固体とした。これに凍結脱気したpH7.4の1/30mMリン酸緩衝液を100mlを加え、振とうしてから、窒素雰囲気下で超音波処理(60W、40分)を行い、鉄(II)メソーテトラ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ - $o-o$ -(8-((2'-トリメチルアンモニオエトキシ)ホスホナトキシ)-2,2-ジメチルオクタノアミド)フェニル)ポルフィリン-ビス(1-ブチルイミダゾール)錯体被覆油滴小球を含有する水性分散液を得た。可視吸収スペクトルは λ_{\max} 561, 535, 428nmで、デオキシ型に相当する。実施例1と同様に、酸素ガスを溶液に吹き込むことにより酸素化錯体に相当する可視吸収スペクトル(λ_{\max} 545, 425nm)を得た。この酸素化錯体溶液に窒素ガスを吹き込むことにより、もとのデオキシ型スペクトルが得られ、酸素の可逆的吸脱着を確認した。

【0034】応用例1

鉄(II)メソーテトラ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ - $o-o$ -(20-((2'-トリメチルアンモニオエトキシ)ホスホナトキシ)-2,2-ジメチルエリコサンアミド)フェニル)ポルフィリン、1-ラウリルイミダゾールおよびトリオクタノイルグリセリドからなる鉄(II)ポルフィリン錯体被覆油滴小球を含有する水性分散液(ポルフィリン濃度=5mM、トリグリセリド濃度=5.7wt%、媒質(生理食塩水(9w/v%))を、家兔の血流中へ20ml/kgを脱血後、同量投与し血中滞留時間を検討した(5羽実施)。投与後一定時間毎に採血液の血漿層にある該油滴小球の可視吸収スペクトル測定から、ヘムの残留量を測定したところ、血流中半減期は約3時間以上であった。そこへ窒素または酸素を吹き込むとスペクトルはデオキシ錯体、酸素配位錯体のものと一致し、該油滴小球がin vivo血流中でも酸素を可逆的に運搬していることが確認できた。また、血尿は全く認められなかった。

【0035】

【発明の効果】本発明の鉄(II)ポルフィリン被覆油滴小球を含有する水性分散液(水性エマルジョン)において、該油滴小球は生理条件下で酸素を可逆的に運搬することができるという特性を有するものである。このため、本発明の鉄(II)ポルフィリン被覆油滴小球を含有する水性分散液は医療面の応用において優れた酸素運搬系を構築することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶ 識別記号 庁内整理番号
B01D 53/14 102
//C07D 487/22 7019-4C

F I

技術表示箇所

(72)発明者 松淵 永里子
神奈川県横浜市緑区あざみ野1-14-20